



TITLE:

物理指標に基づく薬剤投与マウスの長時間歩行に注目した指標開発 (第8回生物数学の理論とその応用)

AUTHOR(S):

昌子, 浩登; 花井, 一光

CITATION:

昌子, 浩登 ...[et al]. 物理指標に基づく薬剤投与マウスの長時間歩行に注目した指標開発 (第8回生物数学の理論とその応用). 数理解析研究所講究録 2012, 1796: 128-135

ISSUE DATE:

2012-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/172899>

RIGHT:

物理指標に基づく薬剤投与マウスの長時間歩行に注目した指標開発

New index for walking behaviour in cocaine-induced mice

昌子浩登^{1,2,*}・花井一光¹

¹ 京都府立医大医学研究科物理学教室, ² JST PRESTO

Hiroto Shoji^{1,2,*} and Kazumitsu Hanai¹

¹ Department of Physics, Graduate School of Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 603-8381 JAPAN

² PRESTO, Japan Science and Technology Agency,
4-1-8 Honcho Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan

* shoji@koto.kpu-m.ac.jp

歩行運動に関して、薬物の影響を表す指標がこれまで提案されてきた。が、系統の違いによってその指標の傾向が異なるなど、いまだ明確な薬剤の歩行に対する指標が確立されていない。そこで、我々はコカインを投与したマウスについて、系統によらず薬物の影響を表す行動指標作成を試みた。まず、歩行継続時間の長さに注目した。歩行時間の長さとその頻度の Log-Log プロットに関して統計解析することから、歩行時間の長さが異なる 3 つの成分によって全体が構成されていることがわかった。このことから、歩行運動を、その時間の長さによって 3 つに分類した。そして、最も顕著な違いが見られた長時間の歩行運動に注目して解析を行った。歩行運動の時系列速度データを各時刻ごとに加算平均すると、指数関数的に立ち上がる曲線 (加速フェーズ)、等速で動き回る曲線 (等速フェーズ)、そして指数関数的に減少する曲線 (減衰フェーズ) とで表される。このグラフを、マウスの重心の質点が満たす運動方程式を用いて表し、その式中のパラメータの量的な違いを抽出することで行動指標を作成した。この指標を利用して、調べたすべての系統で投与薬剤濃度の違いを判定できた。

1 はじめに

フィールドにおける動物の動きをモデル化することは古くから行われてきた [Okubo, 1980]。また、近年鳥の採餌行動の観察から、探索行動間の静止時間がベキ分布を示すことが報告されている [Viswanathan *et al.*, 1996]。

一方で、基礎医学研究において、さまざまなファクターに対する行動への影響を調べるためオープンフィールド実験が行われている。つまり、図 1(a) のような設備の中を試験動物が自由に歩行する様を観察し、行動の特徴的な仕草等をその観察値として定義し、実験ファクターとその行動に対する影響を調べる手法である [Kafkafi *et al.*, 2001]。例えば、マウスが立ち上がりあたりを見渡す仕草の回数を数えること [Benjamini *et al.*, 2010] や、フィールドの中心部分と端部分にいる滞在時間の割合比較する [Simon *et al.*, 1994] などがよく知られている。ここでは、薬剤投与による歩行への影響を調べるため、マウスに薬剤を投与し、円形のオープンフィールドで自由歩行を観察し、その特徴を抽出する指標作成を目的とする。

高等動物の円形のフィールドでの観察では、接触走性という性質が見られる。つまり、滞在時間 [Simon *et al.*, 1994] や歩行速度 [Jeanson *et al.*, 2003] が、フィールドの壁際の領域と、中心部分のものとは異なってくるという性質である。この接触走性を見ても、あるマウスの系統では成り立つ性質であっても、別の系統になるとうまく当てはまらないということがしばしば見られる。そのため、未だ薬剤の歩行影響に対して、マウスの色々な系統を通じて統一して説明できる指標は確立できていない。

我々は、まず円形オープンフィールド内での歩行時間とその頻度分布について解析することから、歩行時間の長さによって歩行運動を 3 つのグループに分けた。そうして、もっとも顕著に薬剤の効果が現れる長時間歩行に注目して数理モデルを作成し、そのパラメータを用いて行動指標を作成した。

2 Materials and Methods

2.1 Animals

3 系統 (C57bl/6, DBA/2, BALB/c) の 6 週齢マウス雄をそれぞれ 40 匹ずつ購入して行動実験を行った。行動実験を行うまで 5 日間、水、餌などを自由に獲得できる環境に整備された 27×21×12 cm のケージで 6

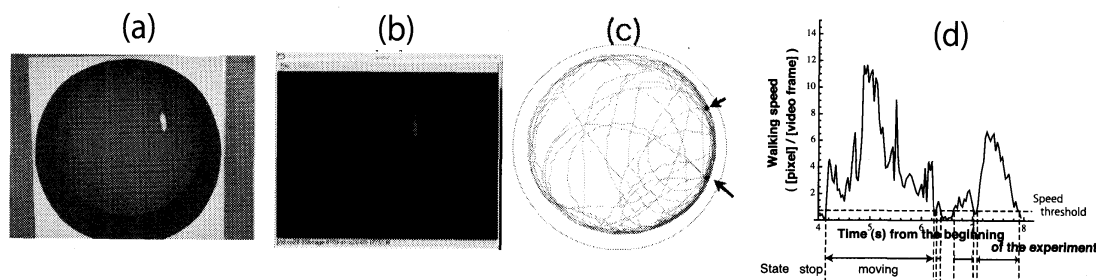


図 1: (a)Open Field とマウスの図 (b) 動画ファイルからシークエンシャルファイルに分割し、glana[Hanai *et. al*, 2003] を用いてコンピュータ上でマウス像を抽出した図。(c) 抽出したマウス像の重心についての 10 分間の軌跡。上、下の矢印はそれぞれ始点と終点を表す。(d) ある時間帯における 4 秒間の運動スピードの変化の例。

匹ずつマウスを飼育した。この 5 日間の間に、手袋を装着した手の上にマウスを乗せ、マウスを撫でるハンドリングという処理を各マウスに対して繰り返し行った。というのも、実験フィールド上にマウスを移す際に、実験者がマウスに触れるときのマウスが感じる不安感を取り除くためである。また、行動実験を行う部屋に対する不安感を除去するため、最低 1 時間前に実験を行う部屋にケージごと持っていき、実験前にマウスを部屋にならすようにした。

2.2 Test Procedure

各マウス一回ずつ次の行動実験を行った。暗室に 115 ルクスの照明を 4 隅に設置し、間接照明にフィールドが照らされるように設置する。他の個体の匂いが、実験個体の行動に影響を与えないように、実験前に円形フィールド内を 70 % アルコールで拭き、乾燥させた。ケージから 1 匹ずつマウスを取り出し、マウスの体重を計測した後、直径 60cm の円形フィールドの中心にマウスを置き、自由に歩行させた。この自由歩行の様子を図 1 (a) のように真上からビデオカメラ (DCR-VX2100; Sony, Japan) を用いて撮影した。180 分間マウスの自由歩行を記録した。90 分間のハビチュエーションのための (薬剤注入前の) 時間の後、各濃度のコカインを腹腔に投与し、速やかにまたマウスをフィールドに戻し、90 分間のマウスの行動をビデオ撮影した。20mg/kg(COC20), 10mg/kg(COC10), 5mg/kg(COC5) の 3 種の濃度のコカインと、コントロールに溶媒の生理食塩水 (SA) を用いて行動実験を行った。

得られたビデオ画像を、Apple iMovie を用いてコンピュータに取り込み、QuickTime により 1/29.97 秒ごとのシークエンシャルファイルに分割する。そして、我々の研究室で作成した Glana というソフトウェアを用いて、シークエンシャルファイルごとに図 1 (b) のようにマウスの画像のみを抽出し、マウスの重心座標を計算した。図 1 (c) は、画像解析により得られた重心座標の軌跡をプロットしたものである。

2.3 Behavioral measurements

画像解析により得られるマウスの重心データから、マウスの運動スピードを計算した。図 1(d) は、4 秒間の歩行スピードの時間推移の例である。ここで、この歩行スピードから、実験対象のマウスが歩行速度をしているか、もしくは、静止しているかという判断のために、運動しきい値を導入した。しきい値として 0.8pixels/timeframe を用いた。つまり、1 ビデオフレームに対してマウスの重心が 0.8pixel 以上変化していれば運動状態と判断し、0.8pixels 未満だと静止状態というように判断した。そして、図 1 (d) の矢印で示したように、2 つの静止状態に挟まれた一連の運動状態の時間を運動継続時間とする。同様に、2 つの運動状態にはさまれた一連の静止状態の時間を静止継続時間とした。

3 運動継続時間の Log-Log プロットの解析

採餌行動の運動継続時間や静止時間とその頻度のプロットが、ベキ分布に従うのかポアソンプロセスに従うかが議論されてきた [Viswanathan *et. al*, 1996]。同様に、数居に囲まれた Open field でのマウスの歩行運動について運動継続時間とその頻度の分布を調べた。COC20 と SA を投与した後、最初の 30 分間の 10 匹の運動継続時間とその頻度を積算したものを Log-Log プロットをしたのが図 2 (a), (b) である。

Levy walk では、このプロットが直線になることが知られている。が、分布の形式をみるといくつかのポアソン分布を重ね合わせた形状のようにも思われる。最適な分布を判定するために、分布に対するモデルを仮定し、統計的な判定を行う必要がある。我々は次のようなモデルを作成し、Akaike 情報統計量 (AIC) [Akaike, 1974; Bishop, 2006] を用いて、モデルの整合性を評価した。

$$\text{Model 0} : \theta/t^\lambda \quad (1)$$

$$\text{Model } N : \sum_{i=1}^N \theta_i e^{-\lambda_i t}, \quad N = 1, 2, \dots, \quad (2)$$

ここで、 $\lambda, \theta, \lambda_i, \theta_i (i = 1, 2, \dots, N)$ はパラメータで、最尤法により定める。そして、どのモデルが最も整合性があるかを、

$$AIC = -2 \ln L + 2n, \quad (3)$$

を用いて判定した。ここで、 n はパラメータの数を表し、 L は下に定義する尤度関数である。

$$\begin{aligned} L(\vec{\theta}, \vec{\lambda}, \sigma^2) &= \prod_{i=1}^M P(y_i, x_i) \\ &= \frac{1}{(2\pi\sigma)^{M/2}} \prod_{i=1}^M \exp \left[-\frac{\{y_i - z(x; \vec{\theta}, \vec{\lambda})\}^2}{2\sigma^2} \right], \end{aligned} \quad (4)$$

ここで、 $\vec{\theta} = \{\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n\}$ 、 $\vec{\lambda} = \{\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n\}$ を表す。 $z(x; \vec{\theta}, \vec{\lambda})$ は想定したモデルの分布で、 y_i は得られたデータ点を表す。 M はデータ点の数を表す。

パラメータ数が多いモデルを用いると、よりデータにフィットさせることができる。しかし、この AIC を用いることで、式 3 右辺第二項のようにパラメータ数の影響がペナルティーとして加えられるため、整合性のあるモデルが探索できる。

図 2 と表 1 が AIC を比べた結果である。最も AIC の値が小さい、つまり整合性のあるモデルがすべての分布 (COC20, COC10, COC5, SA) でモデル 3 であることがわかった。

4 薬剤濃度の違いによる運動の比較量の作成

4.1 歩行運動の継続時間による分類

前章の結果から、塀で仕切られた Open Field での歩行は、持続時間が異なる 3 つの指数関数の和で表されていることがわかった。つまり、このマウスの歩行運動は、それぞれの速度定数の値で規定される時間のオーダーの異なる 3 つの運動を組み合わせて行われていると推測される。このことから、すべての実験で得られた運動状態を持続時間によって 3 つのグループに分し、さらに解析を進めた。表 1 に示すように、薬剤投与前の $\lambda_1 \sim \lambda_3$ が薬剤濃度 (COC20, COC10, COC5, SA) の間でほぼ同じであるので、これらの値がマウスの本来内在している歩行能であると考え、それぞれの分布の減衰時間を考えることから、短時間歩行を 7 ビデオフレーム以下 ($t \leq 0.23$ 秒) の歩行、中程度時間の歩行を 8~70 ビデオフレームの歩行 ($0.27 \leq t \leq 2.3$ 秒)、長時間の歩行を 71 フレーム以上の歩行 (2.3 秒以上) の歩行というように分類した。以下、それぞれ short-period movement (SPM), medium-period movement (MPM), そして、long-period memovement (LPM) と呼ぶことにする。それぞれの薬剤濃度の 10 個体ずつの SPM, MPM, LPM の歩行の回数を表 2 にまとめた。薬剤投与後の薬剤濃度に従って LPM の回数が多くなっていることがわかる。

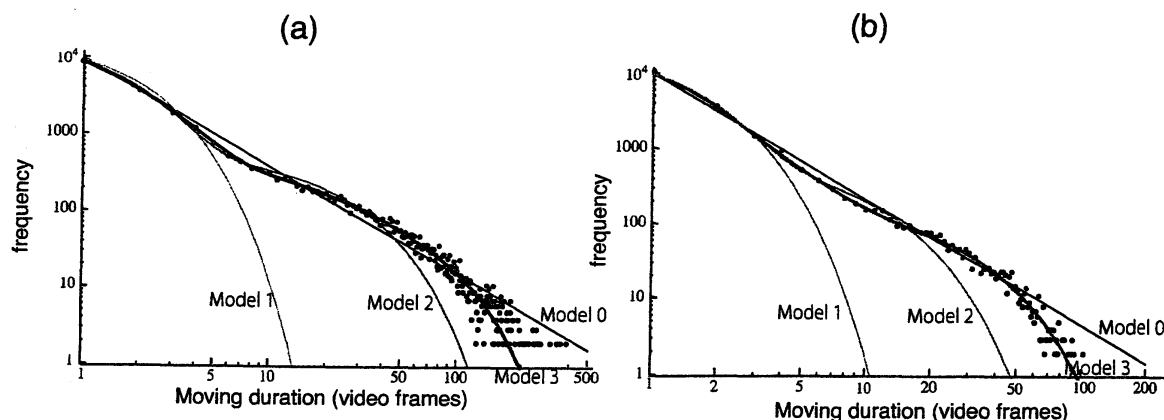


図 2: 運動継続時間とその頻度に関する Log-Log プロット。C57Bl/6 マウスの (a)COC20 の 10 匹の結果と (b) SA の 10 匹の結果。黒点は得られたデータを示す点である。Model 0 3 と名前を付けられた直線と 3 本の曲線は次のそれぞれの関数をデータに合わせてフィットさせたもの: Model 0 (θ/t^λ), Model 1 ($\theta_1 \exp(-\lambda_1 t)$), Model 2 ($\sum_{i=1}^2 \theta_i \exp(-\lambda_i t)$), Model 3 ($\sum_{i=1}^3 \theta_i \exp(-\lambda_i t)$). それぞれの AIC 値は、表 1 に示した。($\theta_i \exp(-\lambda_i t)$) の数を表 1 に示す以上に増やしても、Model 3 が AIC のクライテリアでは整合性のあるモデルであった。

表 1: AIC 値とそのパラメータ。薬剤注入後 (After Injection) と薬剤注入前 (Before Injection) のそれぞれの期間の分布にフィットさせた結果を表す。COC20, COC10, COC5 と SA はそれぞれ 20 mg/kg コカイン, 10 mg/kg コカイン, 5 mg/kg コカインとコントロールである生理食塩水の投与を表す。

Model	After Injection				Before Injection			
	COC20	COC10	COC5	SA	COC20	COC10	COC5	SA
AIC(0)	3759.76	2201.85	1985.92	1136.95	1983.72	1922.06	2019.51	2407.30
AIC(1)	4496.04	2281.26	1855.79	1242.74	1967.68	2053.72	2052.22	2533.76
AIC(2)	3422.61	1761.67	1635.32	966.562	1637.95	1541.44	1715.12	2038.53
AIC(3)	2704.17	1709.70	1623.58	854.432	1616.44	1514.39	1671.37	1811.40
AIC(4)	2707.93	1713.44	1627.11	858.029	1620.15	1518.01	1675.11	1815.08
AIC(5)	2711.38	1717.24	1630.89	861.829	1623.79	1521.86	1678.93	1817.49
Lowest	3	3	3	3	3	3	3	3
θ_1	19046.1	28110.8	29308.3	29248.6	113348.0	115004.0	92754.9	122328.0
θ_2	5138.0	938.6	402.547	2317.7	3349.5	3108.5	4428.0	10767.1
θ_3	353.9	261.6	132.803	202.536	951.2	1258.2	962.1	1364.1
λ_1	1.309	0.896	0.839	1.29	0.962	0.945	0.994	1.115
λ_2	0.481	0.187	0.0877	0.394	0.203	0.211	0.266	0.362
λ_3	0.0363	0.0351	0.0335	0.0556	0.0482	0.0509	0.0472	0.0518

表 2: 歩行時間の長さに関して 3 つのグループに分けた歩行の回数

	Before Injection			After Injection		
	short	medium	long	short	medium	long
SA	90262	19045	422	16756	2626	232
COC5	72462	15673	447	25096	5286	573
COC10	90634	19045	415	24329	6317	868
COC20	86931	16551	367	18975	6708	1749

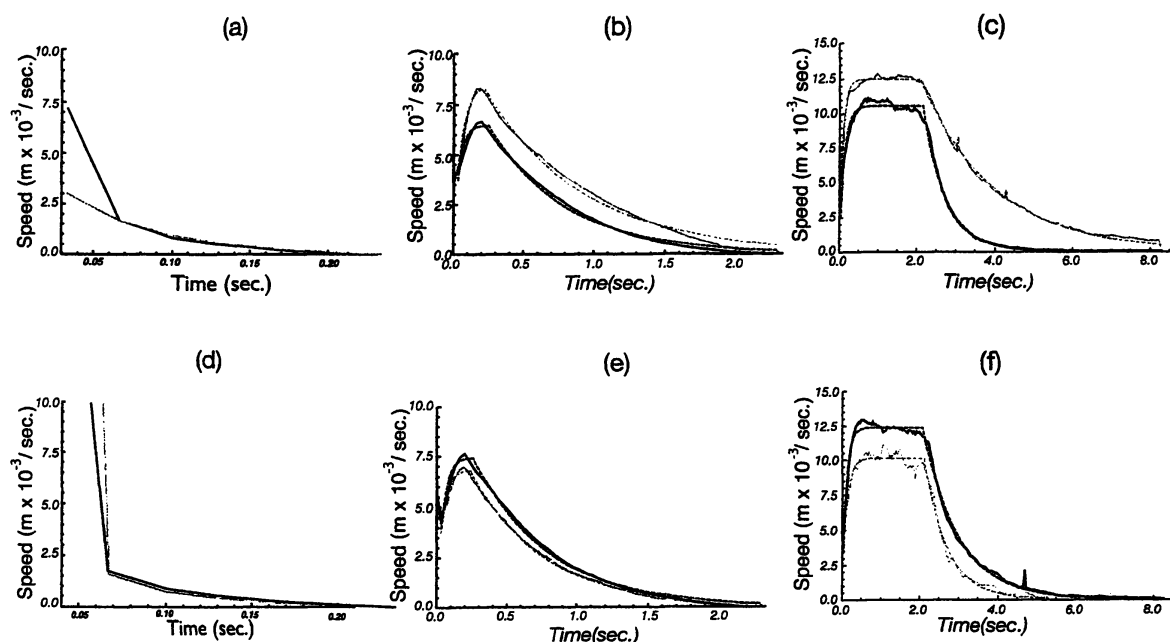


図 3: 連続して動くフェーズを持続時間で分類して、その各時点での速度の（フレームあたりの移動量を平均した）グラフ。それぞれ、実線は得られたデータ、点線は運動方程式の解 9 を用いてフィッティングした関数を表す。黒は薬剤注入前の運動の結果、灰色は薬剤注入後の運動の結果を表す。(a)-(c):COC20, (d)-(e):SA。(a),(d)SPM, (b),(e): MPM、そして、(c)-(f) : LPM の結果を表す。

4.2 それぞれのグループでの歩行平均速度分布

次に、グループごとに得られたすべての時系列データを各時刻ごとに加算平均した。すると驚いたことに、いずれ場合も終わりの部分は指数関数的に減少する曲線になった。図 3 (a)-(c) は COC20 の 10 個体の結果で、図 3(d)-(f) は SA の 10 個体の結果で、それぞれ SPM(図 3, (a),(d)), MPM(図 3, (b),(e))そして、図 3, (c),(f)) をまとめたものである。いずれの場合も、終わりの部分は指数関数的に減少する曲線になる。LPM(図 3 (c) と (f)) については、指数的な立ち上がり部分と、それに続く等速運動、そして指数関数的に減衰する部分が見られる。MPM(図 3(b) と (e)) についても、最初の部分は立ち上がりの非常に短いところが見られ、等速運動部分は見られないが、その後指数関数的に速度が減衰するのが見られる。SPM についても、短い指数関数的に立ち上がる部分があると考えられるが、時間があまりに短いために、現在の時間分解能のデータでは見えていないと考える。

グラフを見比べてみると、LPM（図 3 (c) と (f)) の減衰に顕著な違いがみられる。つまり、薬剤を投与した個体の結果（図 3 (c)）では、速度の減衰が非常になだらかなのであるのに対して、コントロールの結果（図 3 (f)）では、薬剤投与後も投与前とかわらず速度が減衰していることがわかる。

表 3: 3 (c), (e) のような LPM 歩行の時間発展プロットにフィットさせたパラメータのまとめ。式 (9) のパラメータを薬剤注入前 (F^{pre} , k_1^{pre} , k_2^{pre} , τ^{pre}) と薬剤注入後 (F^{af} , k_1^{af} , k_2^{af} , τ^{af}) として、急速効果法 (Levenberg-Margard 法 [Press *et. al.*, 1988]) を用いて実験で得られたデータにフィットさせたもの。

	COC20	COC10	COC5	SA
average body weight [kg $\times 10^{-2}$]	2.43	2.46	2.40	2.41
F^{pre} [N $\times 10^{-3}$]	1.96	2.96	2.45	3.11
F^{af} [N $\times 10^{-3}$]	3.47	2.98	2.53	1.91
k_1^{pre} [N s / m $\times 10^{-1}$]	1.83	2.70	2.06	2.54
k_1^{af} [N s / m $\times 10^{-1}$]	2.76	2.43	2.09	1.93
k_2^{pre} [N s / m $\times 10^{-2}$]	4.76	4.85	4.07	2.48
k_2^{af} [N s / m $\times 10^{-2}$]	1.22	2.35	2.69	3.47
τ^{pre} [s]	2.18	2.18	2.14	2.03
τ^{af} [s]	2.09	2.10	2.19	2.08
k_2^{af}/k_2^{pre}	0.256	0.484	0.662	1.40

4.3 運動方程式を用いてのインデックス作成へ

前の章でみた、速度の減衰の違いを量的に表すために、運動方程式を用いた解析を行った。つまり、マウスを一つの質点と考え、質点が速度 v で運動を始めてから、速度 v に比例した抵抗 $-kv$ を受けて運動する場合である。

歩行運動のスピード変化から、運動の開始 ($t = 0$) から加速ならびに等速運動を行う ($t = \tau$ まで) 加速フェーズとそれ以降 ($t > \tau$) の減速フェーズと分けて考える。それぞれのフェーズでの抵抗係数を k_1 と k_2 とし、加速フェーズでは一定の力 F で加速すると考える。すると、

$$m \frac{dv}{dt} = F - k_1 v, \quad (0 \leq t \leq \tau) \quad (5)$$

$$m \frac{dv}{dt} = -k_2 v, \quad (\tau < t) \quad (6)$$

と表される。 m はマウスの体重を表す。

この微分方程式の解は、

$$v(t) = \frac{F}{k_1} (1 - \exp(-\frac{k_1}{m}t)), \quad (0 \leq t \leq \tau) \quad (7)$$

$$v(t) = \frac{F}{k_1} (1 - \exp(-\frac{k_1}{m}t)) \exp(\frac{k_2}{m}(t - \tau)), \quad (\tau < t) \quad (8)$$

で表される。データ解析から得られた速度グラフにフィティングするために、 \tanh 関数を用いて解を合成する。具体的には、速度の関数を下のように表す。

$$f(t) = \frac{F}{2k_1} \left(1 - \exp(-\frac{k_1}{m}t) \right) [2 - [1 + \tanh p(t - \tau)]] + \frac{F}{2k_1} \left(1 - \exp(-\frac{k_1}{m}\tau) \right) \exp(\frac{k_2}{m}(\tau - t)) [1 + \tanh p(t - \tau)], \quad (9)$$

ここで、 p は解を連結させる界面のシャープネスを表すパラメータである。つまり、 p が大きければ界面が狭くなり、解を急な曲線で接続される。ここでは、実験データから判断して $p = 50.0$ を用いた。

図3の実線で示すマウスのデータに、この式9を用いて、加速フェーズのパラメータ (F^{pre} , k_1^{pre} , k_2^{pre} , τ^{pre}) と減速フェーズのパラメータ (F^{af} , k_1^{af} , k_2^{af} , τ^{af}) をそれぞれ急速効果法 [Press *et. al.*, 1988] を用いてフィティングした。そうして得られたのが表3の値と、図3の点線で表したグラフである。

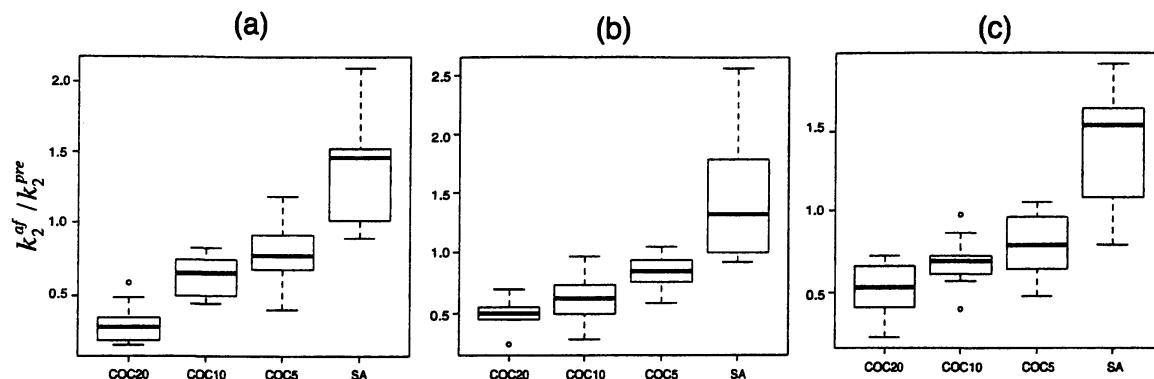


図 4: それぞれの薬剤濃度 (COC20, COC10, COC5, SA) に対して 10 個体ずつの k_2^{af}/k_2^{pre} の分布。(a) C57BL/6, (b) BALB/c, (c) DBA/2 の結果を表す。例えば、(a) の場合 Kruskal-Wallis (MW) 検定, $p = 9.88 \times 10^{-7}$; Mann-Whitney (MW) 検定, COC20 vs. COC10, $p = 4.10 \times 10^{-2}$, COC10 vs. COC5, $p = 1.42 \times 10^{-2}$. COC5 vs. SA, $p = 3.35 \times 10^{-4}$.

4.4 指標作成と統計量

ここまでは、10 個体を積算した分布についての考察を行ってきた。が、薬剤効果の指標作成に対しては、10 個体それぞれの統計的解析を行い、有為な指標を作成することが命題になってくる。

結論から言えば、表 3 にもある k_2^{af}/k_2^{pre} 、つまり薬剤投与後と投与前の減衰係数の比が個体間の値であっても有為な差が出てくる指標であった。図 4 はマウス 3 種 (C57BL/6, BALB/c, DBA/2) のそれぞれの薬剤濃度を投与した 10 個体それぞれの k_2^{af}/k_2^{pre} の値をプロットしたものである。実際 Kruskal-Wallis (KW) 検定そして、Mann-Whitney (MW) 検定を行うと、マウス 3 種すべてにおいて、各薬剤濃度間で有為な差が見られた。

一方で、図 3 (c) と (f) のグラフ比較だけをみると、作成指標として薬剤投与後の減衰係数 k_2^{af} を用いられたいのではと考えられる。が、薬剤の個体間の感受性が異なるためであろうか、MW 検定で有為な差が検出されなくなる部分がある。具体的に見ると、表に統計数値を与えた C57BL/6 マウスのケースにおいて、 k_2^{af} の値のみで同様の検定を行うと、KW 検定では $p = 3.50 \times 10^{-4}$ 、MW 検定の COC20 vs. COC10 では $p = 1.41 \times 10^{-2}$ で有為であるが、MW 検定の COC10 vs. COC5 $p = 0.298$, COC5 vs. SA では $p = 0.0502$ となり有為な差を検出できなかった。

5 Discussion

薬剤投与マウスの歩行速度のビデオ撮影から薬剤濃度による行動指標インデックスを作成した。運動を継続時間の長さによって 3 つのクラスに分類して、長い時間の運動に対して運動方程式をフィットさせ、その速度減衰係数の薬剤投与後と投与前の比率を割り出すというものである。

ここでは深く議論しないが、薬剤の作動機序から考えても、この指標は理にかなったものになっている。というのも、これまで薬剤の作動機序としていくつか報告されている [Carlson, 2007] が、コカインが運動を抑制するニューロンに対して抑制効果を示す機序が、歩行運動に対して顕著に見られる影響であることを示唆されている。

一方で、図 2 や表 1 を見るともう少し簡単な指標作成ができるのではということ考えられる。しかし、図 2 などの表示は薬剤濃度ごとの 10 個体すべて結果を足し合わせて得られているもので、 k_2^{af} の議論のように、個体ごとに統計解析してみると有為な差が見られなかった。

最後に、塀で仕切られたフィールド上での自由歩行が長さの異なる 3 つのポアソン過程の重ね合わせで運動が表されるということは、重要な意義を持つことであろう。これからも、この運動時間の長さに関連させ、動物の歩行運動の研究を展開していきたい。

6 謝辞

マウス行動実験において、京都府立医大精神科の中富康仁先生と正木大貴先生、並びに RIKEN の横山ちひろ先生の協力を得ました。本稿で示した研究は、PRESTO JST (to H.S.) 並びに JSPS, KAKENHI 15570069(to K.H.) の支援を受け実施している。

7 参考文献

- Akaike H. 1974 A new look at statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Control* **19** 716-723.
- Benjamini Y., Lipkind D., Horev G., Kafkafi N., Golani I. 2010 Ten ways to improve the quality of descriptions of whole-animal movement. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **131** 11014.
- Bishop C. M. 2006 *Pattern Recognition and Machine Learning*. New York: Springer-Verlag.
- Carlson N. R. 2007 *Physiology of behavior*, 9th edition. Pearson International Edition, Boston.
- Hanai K., Ozaki M., Yamauchi D., Nakatomi Y., Yokoyama C., Fukui K. 2006 Scale free dynamics involved in locomotor activity of ant and mouse. *WSEAS Trans. Biol. Biomed.* **6** 511-515.
- Jeanson R., Blanco S., Fournier R., Deneubourg J. -L., Fourcassie V., Theraulaz G. 2003 A model of animal movements in a bounded space., *J. Theor. Biol.* **225** 443-451.
- Kafkafi N., Mayo C., Draï D., Golani I., Elmer G. 2001 Natural segmentation of the locomotor behavior of drug-induced rats in a photobeam cage *J. Neuroscience Method* **109** 111-121.
- Okubo A., 1980 *Diffusion and Ecology Problems: Mathematical Models*, Springer, New York.
- Press W.H., Teulpsky S. A., Vetterling W. T., Flannery B. P. 1988 *Numerical recipes in C* Cambridge University Press.
- Simon P., Dupuis R., Costentin J. 1994 Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behav. Brain. Res.* **61** 59-64.
- Viswanathan G. M., Afanasyev V., Buldyrev S. V., Murphy E. J., Price P. A., Stanley H. E. 1996 Levy flight search patterns of wandering albatrosses. *Nature* **381** 413-415.